FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965

THÈSE

N° 634

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Pierre KADOUCH

Né le 12 Février 1935, à ALGER

Présentée et soutenue publiquement le 18 Juin 1965

CONTRIBUTION AU CYTODIAGNOSTIC DES CANCERS BRONCHIQUES

Place et valeur comparée de la méthode de Farber simplifiée

(digestion trypsique du mucus)

Président : Monsieur le Professeur DELARUE

DACTYLO-SORBONNE
8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI°
1966

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1965 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Jean-Pierre KADOUCH

Né le 12 février 1935 à ALGER

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le 18 juin 1965

-:-

CONTRIBUTION AU CYTODIAGNOSTIC DES CANCERS BRONCHIQUES

Place et valeur comparée de la méthode de Farber simplifiée

(digestion trypsique du mucus)

-:-

Président : Monsieur le Professeur DELARUE

-:-

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1966

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BINET (L), BULLIARD (H), CATHALA (J), CHABROL (E), CHAILLEY-BERT (P), DEBRE (R), FEY (B), GALLIARD(H), GAUDART d'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LAROCHE (G), LAVIER (G), LELONG (M), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MARCHAL (G), MATHIEU (P), MONOD (R), MOREAU (R), MOULONGUET (P), PASTEUR VALLERY-RADOT (P), PETIT-DUTAILLIS (D), PIEDELIEVRE (R), QUENU (J), RENARD (G), RICHET (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON(L), VERNE (J).

DOYEN ..... M BROUET (G)

1er assesseur ..... M BARGETON (D)
2ème assesseur ..... M GOSSET (J)

I - PROFESSEURS

1°- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires

	MM
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Biophysique médicale	BUGNARD (L) DOGNON (A) DJOURNO (A)
Cancérologie médicale et sociale	N...
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G)
Embryologie	TUCHMANN (H)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N ...
Histologie	GIROUD (A)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	DEROBERT (L)

Microbiologie (bactériologie et virologie) ..... FASQUELLE (R)
Parasitologie ..... BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale ..... LAURENCE (G) / KUSS (R)
Pathologie exotique ..... N ...
Pathologie expérimentale et comparée ..... MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale ..... LAROCHE (Cl.) / BRICAIRE (H)
Pathologie respiratoire ..... TURIAF (J)
Pathologie et thér. générales ..... N...
Pharmacologie ..... CHEYMOL (J) / LEVY (Mlle J)
Physiologie ..... BARGETON (D) / PARROT (J)
Physiologie et path. obstétricales ..... LEPAGE (F)
Radiologie médicale ..... DESGREZ (H)
Techn. chir. et Chirurgie exp. ..... CAUCHOIX (J)
Thérapeutique ..... CONTE (M)
Thérapeutique appliquée ..... LAMOTTE (M)

b) Professeurs à titre personnel

Anatomie anthropologique ..... OLIVIER (G)
Anatomie pathologique ..... NEZELOFF (Ch)
Bactériologie ..... BARBIER (P)
Biochimie médicale ..... DESGREZ (P) / DREYFUS (J.Cl.) / POLONOVSKI (J)
Biologie médicale ..... BOURLIERE (F)
Histologie ..... COUJARD (R)
Pathologie expérimentale ..... LOEPER (J)
Physiologie ..... DEJOURS (P) / SCHERRER (J)
Physique médicale ..... KELLERSHOHN (L) / GOUGEROT (L)
Radiologie médicale ..... FISCHGOLD (H)

2°- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

MM
Clinique carcinologique chirurgicale ..... REDON (H)
Clinique cardiologique { Broussais ..... SOULIE (P) / Boucicaut ..... LENEGRE (J)

		MM
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB(J.L.)
	Cochin	LEGER (L)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J)
	Pitié	N...
	Saint-Antoine	GOSSET (J)
	Salpêtrière	SICARD (A)
	Tenon	OLIVIER (Cl)
Clin. de chir. infant. et orth.		FEVRE (M)
Clin. chir. orth. et traumat.		MERLE d'AUBIGNE (R)
Clin. de chir. cardio-vasculaire		DUBOST (Ch)
Clin. de chir. pleuro-pulmonaire		MATHEY (J)
Clin. dermatologique		DUPERRAT (F)
Clin. endocrinologique		DECOURT (J)
Clin. de génétique médicale		LAMY (M)
Clinique gynécologique		HUGUIER (J)
Clin. des maladies cut. et syphil.		DEGOS (R)
Clin. des maladies des enfants		TURPIN (R)
Clin. des maladies infectieuses		MOLLARET (P)
Clin. des maladies ment. et de l'encéph.		DELAY (J)
Clin. des maladies métaboliques		HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang		BERNARD (J)
Clinique des mal. du système nerveux		CASTAIGNE (P)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M)
	Broussais	MILLIEZ (P)
	Cochin	BROUET (G)
	Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
	Lariboisière	SEZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G)
Clin. d'hyrologie et de climatologie		DEBRAY (Ch)
Clin. méd. infant. et pédiatrie soc.		MARIE (J)
Clinique médicale propédeutique		JUSTIN-BESANÇON(L)
Clin. méd.-soc. du diabète sucré et des maladie de la nutrition		DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie		DAVID (M)
Clinique neurologique		GARCIN (R)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M)
	Saint-Antoine	MERGER (R)
Clin. obst. et gynécologique		VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		OFFRET (G)
Clinique ophtalmologique (Cochin)		N...

	MM
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie et de puéricul.	THIEFFRY (S)
Clinique de pneumo-phtisiologie	BERNARD (E)
Clin. de neuro-psychiatrie infantile	MICHAUX (L)
Clin. de rhumatologie méd. et soc.	COSTE (F)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M)
Clin. thérapeutique chirurgicale	ROUX (M)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M)
Clinique urologique	ABOULKER (P)
	COUVELAIRE (R)
Clin. chirur. orth. et traumatologique	PADOVANI (P)
Hygiène et clinique de la première enfance	LAPLANE (R)
Séméiologie médicale A. Chantin	DOMART (A)
Séméiologie médicale Pitié	RAMBERT (P)
Séméiologie médicale Rothschild	WOLFROMM (R)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F)
Séméiologie traumatique et orthopédique	JUDET (R)

b) Professeurs à titre personnel

Hématologie	ANDRE (R)
	BOUSSER (J)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A)
Maladies infectieuses	BASTIN (R)
Médecine	AZERAD (E)
	BOUR (H)
	GROSSIORD (A)
	LAMBLING (A)
	PEQUIGNOT (H)
	PERRAULT (M)
	SIGUIER (F)
	WORMS (R)
Neurologie	LHERMITTE (F)
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P)
Oto-rhino-laryngologie	MADURO (R)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B)
	MEYER (A)
Rhumatologie	DELBARRE (F)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM
Anatomie	CABROL (C)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch)

MM

Anesthésiologie ..... VOURC'H (G)
Bactériologie ..... CHRISTOL (D)
Biochimie médicale ..... CARTIER (P)
GONNARD (P)
Biologie médicale ..... HARTMANN (L)
Physique médicale ..... GREMY (F)
ROUCAYROL (J.C.)

III - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie ..... HAUDUROY (P)
Pr. s.ch.
Pathologie chirurgicale ..... RUFLER (J)
Pr. s. ch.

Secrétaire général de la Faculté ..... M LENA (J)
Conseillers administratifs ..... Mlle CHAINTREUIL(G)
M FAYE (R)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine
M le Docteur HAHN (A)
Conservateurs ..... Mlles DUMAITRE (P)
LE NOIR (G)
QUIEVREUX (E)
Bibliothécaires ..... Mmes CONTET (J), FORGET (F)
Mlles DUROZOY(M.F.), LAURENT (H)
Dr SCHILLER (J)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, L'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546825_0022

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

En témoignage d'affection filiale

A MA FEMME

A MA FILLE

A MES FRERES

A MES BEAUX PARENTS

AUX MIENS

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur DELARUE

Professeur de la chaire d'Anatomie Pathologique

Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le très grand
honneur d'accepter la présidence de cette thèse,

En respectueux hommage.

A Monsieur le Docteur ACCARD

Médecin-Assistant du service de Pneumologie

de l'Hôpital d'ARGENTEUIL

Avec le témoignage de notre reconnaissance pour les conseils et les documents qu'il a bien voulu nous donner en vue de la rédaction de ce travail.

CONTRIBUTION AU CYTODIAGNOSTIC DES CANCERS BRONCHIQUES

Place et valeur comparée de la méthode de Farber simplifiée

(digestion trypsique du mucus)

-:-:-:-:-

INTRODUCTION

-:-

Pendant longtemps et classiquement, on a admis que les tumeurs malignes évoluaient selon un schéma stéréotypé allant de la naissance in situ avec peu à peu la perte de la différenciation histologique et envahissement périfocal, puis à l'envahissement lymphatique et propagation à distance de métastases, terme ultime et irréfutable de la malignité.

En fait, un certain nombre de données cliniques, statistiques et expérimentales ont peu à peu conduit à réviser cette conception.

En premier lieu, il est vite apparu que la propension du processus malin s'effectue de façon indépendante pour les divers caractères d'une même tumeur et sans relation avec l'importance de la tumeur primitive : c'est ainsi qu'on connaît des localisations métastatiques sans que l'on puisse retrouver le foyer primitif et inversement des tumeurs primitives ne s'accompagnant jamais de métastases.

On a ainsi été amené à considérer que le début réel de toute affection maligne est loin de coïncider avec le début clinique. Peu à peu se sont dégagées les étapes qui paraissent aujourd'hui admises :

- un premier stade "précancéreux biologique" caractérisé par des modifications biologiques encore indéterminées serait le premier témoin et l'expression d'un développement malin prévisible. Ce stade pourrait donc à la fois être associé à des notions de terrain ou de génétique et se prolonger par conséquent pendant de très nombreuses années.

- un stade "précancéreux morphologique" succède au précédent, durerait moins longtemps, serait peut être encore réversible et grâce à la cytologie exfoliatrice, est caractérisé par l'existence de modifications cellulaires avec tendance invasive donc maligne.

- un stade "précancéreux clinique" représente une étape ultérieure ou si l'on préfère, le moment ou une tumeur maligne vraie existe, mais sans qu'aucune manifestation clinique ne soit encore patente. La découverte est alors le fruit d'un hasard, de circonstances fortuites ou d'un dépistage vrai. Ce dernier stade n'étant que celui où les répercussions cliniques de la tumeur ouvrent la scène soit au niveau du foyer primitif, soit au niveau de métastases.

Dans cette optique des choses en matière de carcinologie générale il n'est guère surprenant qu'on se soit efforcé de mettre en évidence des caractéristiques biologiques ou morphologiques permettant de remonter aussi près que possible du processus initial. Actuellement, les études cytologiques semblent en être, sur le plan pratique, la meilleure acquisition. Est-ce à dire qu'elles sont le témoin le plus sûr et le plus fidèle ? Certainement pas. Mais les méthodes cy-

tologiques ont au moins le mérite, malgré leurs limites, de tenter un effort vers un diagnostic aussi précoce que possible du processus malin. C'est en ce sens qu'elles peuvent être comprises, et aussi par extension dans le sens d'un moyen de diagnostic lorsque les autres méthodes ont fait faillite et si par chance elles-mêmes se trouvent concluantes.

Il résulte de cette double potentialité une certaine ambiguité qui peut tout aussi bien relever du tracé de frontière entre stade "précancéreux morphologique" et stade "précancéreux clinique", que de la place respective des différents moyens de diagnostic d'un processus malin. D'où un certain nombre de malentendus entre les auteurs, et une certaine confusion dans les très nombreux travaux qui lui ont été consacrés.

Il n'est pas inutile de rappeler que les premières descriptions de cytologie exfoliatrice furent faits par ERLICH en 1891 sur des cellules malignes bronchiques. Vingt ans plus tard, LOEPER et BINET étudient des cellules malignes en 1911. PAPANICOLAOU lui-même publie ses premiers travaux en 1923 mais ce n'est qu'en 1943 dans son livre "Le diagnostic du cancer utérin" qu'il donne réellement droit de cité à la cytologie appliquée aux tumeurs malignes. C'est seulement à partir de cette époque que les travaux deviennent importants et ces travaux avec FREMONT, SMITH, TROISIER, BROUET, BARIETY et coll. DELARUE et PAILLAS en 1954, en France, enregistrent la valeur de la méthode, insistent sur l'importance de la technique rigoureuse et mettent en garde

contre d'excessifs optimismes.

Ainsi définie, la cytologie peut rendre de grands services et tout particulièrement en matière de cancer bronchique, les perfectionnements techniques s'étant révélés capitaux dans la réussite et la valeur du cytodiagnostic, il était naturel que divers auteurs cherchent à améliorer encore les techniques de prélèvement, de mise en évidence et d'observation des produits pathologiques. Parmi les nombreuses recherches, une méthode de digestion trypsique du mucus, proposée par HAYNES en 1942 pour la recherche du bacille de Koch dans l'expectoration a été appliquée à la carcinologie bronchique depuis 1949 par une série d'auteurs anglo-saxons et tout particulièrement FARBER et PHARR. Cette méthode a paru suffisamment intéressante pour que, reprise et simplifiée, elle soit le centre d'une étude systématique depuis 1958 et faire l'objet de ce travail.

Successivement on envisagera donc :

- les limites et les possibilités de la cytologie bronchique en matière de carcinologie,
- la technique par digestion trypsique,
- les résultats obtenus.

-:-

PREMIERE PARTIE

-:-

LES LIMITES ET LES POSSIBILITES DE LA CYTOLOGIE BRONCHIQUE EN MATIERE DE CARCINOLOGIE

-:-

LES LIMITES,

tiennent d'une part aux limites mêmes de la méthode cytologique en général et à l'application spécifiquement bronchologique de la méthode en particulier,

1°- Limites fixées par la méthode cytologique en général :

a) En premier lieu, il faut souligner que le terme de précancer de cytologie, recouvre, en réalité, deux ordres de faits distincts: d'une part, il désignait une lésion dont on pensait qu'elle deviendrait inévitablement un cancer et d'autre part les recherches cytologiques exfoliatrices de Papanicolaou mettaient en évidence des lésions au sujet desquelles on s'est rapidement demandé si elles précédaient ou non l'apparition du cancer. Or, très rapidement on s'est aperçu qu'un grand nombre des aspects "précancéreux" cytologiquement observés ne devenaient jamais des cancers authentiques, au sens clinique du terme. C'était déjà faire intervenir un certain facteur personnel d'appréciation dans l'interprétation des lames examinées.

On connaît l'enquête basée sur l'envoi à un certain nombre d'anatomo-pathologiste de renommée mondiale de quelques coupes microscopiques pour lesquelles les réponses ont été divergentes d'un examinateur à l'autre et pour un même examinateur d'un examen à l'autre. Encore s'agissait-il de coupes histologiques ! Que dire alors des possibilités d'erreur à l'échelon cytologique. Il n'en est pas moins vrai que certains critères cytologiques sont actuellement admis par tous (morphologie, basophilie, nette élévation du rapport nucléo-cytoplasmique, anomalies nucléaires et nucléolaires) et permettent à la méthode cytologique de fonder des résultats valables sur des données solides.

Le mécanisme de renouvellement cellulaire rend bien compte de ces faits et permet de comprendre où peut se situer la frontière entre un aspect purement cytologique et un aspect tumoral.

La plupart des structures épithéliales subissent une desquamation constante. Un frottis réalisé avec une gouttelette de sécrétion trachéo-bronchique, vaginale ou gastro duodénale montre souvent la présence de centaines ou de milliers de cellules épithéliales ainsi que des leucocytes et des cellules macrophages qui ont traversé le revêtement épithélial. Le nombre total de cellules ainsi expulsées par 24 heures se chiffre par millions.

Or, en dehors de la période de croissance, il existe dans tous les tissus un équilibre constant entre les mitoses cellulaires et ce phénomène d'extrusion de cellules plus

âgées, quelquefois plus différenciées. Ainsi une mitose qui se produit au sein de la moelle osseuse correspond au passage d'une cellule sanguine mûre dans la circulation, la division d'une spermatogonie supplée à la perte d'un spermatozoïde qui a quitté les tubules seminifères. Une mitose de la couche basale de l'épithélium vaginal compense la desquamation d'une cellule superficielle ; un macrophage formé dans la paroi alvéolaire se substitue à un autre macrophage passé dans la sécrétion bronchique et la division d'une cellule basale glandulaire contrebalance le passage d'une autre cellule dans la sécrétion sébacée. Ainsi dans n'importe quel organe adulte normal, les cellules sont en équilibre dynamique et leur nombre reste constant malgré le renouvellement continuel.

On sait peu de choses jusqu'à présent sur les taux de division mitotique des tumeurs malignes. L'examen des différents exsudats montrent que les cancers épithéliaux desquament continuellement. Mais, dans la plupart des tumeurs, il n'y a probablement aucun équilibre entre le nombre des mitoses et les cellules éliminées par desquamation ou nécrose, et ce déséquilibre aboutit à la multiplication cellulaire plus ou moins rapide et à la croissance de la tumeur.

On peut conclure que la cytologie présente un champ d'action limité en ce sens qu'elle ne fournit aucun renseignement sur le groupement architectural des cellules, elle risque d'autre part de mettre en évidence de faux cancers c'est-à-dire des cellules monstrueuses sans qu'il y ait pour cela une correspondance clinique.

b) Les risques d'erreur en matière d'anatomopathologie sont nombreux et tiennent aussi bien au lieu de prélèvement qu'au moment de l'histoire de l'élément soumis à examen. Ils conduisent finalement à des erreurs sur lesquelles DELARUE a beaucoup insisté et qu'on peut réunir en deux groupes :

- les erreurs par excès dues à la présence dans le produit examiné d'éléments difficilement identifiables et qu'on peut facilement attribuer à un processus malin.

- les erreurs par défaut dues au fait que la cellule néoplasique peut prendre des aspects communément rencontrés dans des processus banaux nutritionnels, inflammatoires ou dégénératifs.

c) Les limites d'applications pratiques de la méthode cytologique, tiennent à plusieurs facteurs dont les principaux résident dans le temps nécessaire qu'elle réclame, le personnel averti qu'elle exige, la facilité du prélèvement qu'elle ne possède pas, enfin sa moindre valeur par rapport à l'étude histologique.

En effet, il est admis qu'il faut au moins une demi-heure de préparation et d'interprétation des lames par examen, donc par malade. Une laborantine bien entraînée ne peut guère dépasser une quinzaine d'examens par jour. Il faudra, en outre, un temps de formation assez long pour qu'une laborantine soit vraiment qualifiée à cet égard et GRAHAM fait remarquer que les résultats passent en six ans de 6,4 p.cent de taux positifs à 0,04°/$_{oo}$. En corollaire on peut admettre que

le médecin qualifié, sera lui-même freiné dans les possibilités d'examens ou le nombre d'interprétations quotidiennes.

D'autre part, s'il est facile de prélever des cellules vaginales ou utérines, il n'en est guère de même pour les bronches, l'oesophage ou l'estomac par exemple. On ne peut répéter les prélèvements endoscopiques sans inconvénient ou de façon rapprochée : ceci limite donc encore un peu le champ d'action de la cytologie. Il ressort de ces diverses constatations que l'étude cytologique des produits de surface ne peut guère être appliquée sur une grande échelle, à titre de dépistage vrai, et que, hormis peut être la pathologie génitale féminine, elle ne sera guère applicable qu'à titre de dépistage orienté, en fonction des notions de fréquence, d'âge, de sexe, de faisceaux de présomption et de localisation.

Enfin, l'étude cytologique des produits de sécrétions ne permettra jamais de rendre compte comme la biopsie d'un groupement architectural et en aucun cas on ne peut affirmer un diagnostic de cancer à l'aide d'un simple frottis ou d'une aspiration. Si la cytologie permet une réponse douteuse voire affirmative de classe IV, on doit considérer que la suspicion de malignité est renforcée mais non affirmée comme le permettrait la biopsie. A plus forte raison ne permet-elle pas un diagnostic de variété histologique. Il n'empêche qu'à défaut de tout autre moyen diagnostique elle peut, et souvent doit entraîner des mesures plus traumatisantes conduisant à l'exploration chirurgicale si nécessaire. En somme, à défaut de certitude,

elle renforce puissamment un certain nombre de présomptions et permet souvent de franchir un échelon dans la recherche du diagnostic.

2°- Les limites de la méthode cytologique dans son application bronchologique

On a vu que le prélèvement endoscopique ne permettait pas une répétition fréquente de la recherche cytologique. C'est la raison pour laquelle on a recherché soit d'améliorer le rendement et la technique du prélèvement bronchoscopique soit d'étendre la recherche cytologique au produit d'expectoration lui-même. DELARUE et PAILLAS ont proposé l'aspiration et l'inclusion des sécrétions bronchiques permettant une préparation de meilleure qualité, plus complète et plus orientée que celles fournies par l'étalement. D'autres restent fidèles à l'inclusion de l'expectoration, coupée ensuite selon la technique habituelle. Enfin, dans ce travail, et en reprenant les travaux de FARBER, l'expectoration est traitée par enzyme afin d'éliminer le mucus pour ne conserver que les cellules pathologiques, avec possibilité de répéter les examens autant de fois qu'on le désire.

Une autre difficulté réside, en matière de cytologie bronchique, en l'existence fréquente de métaplasie épidermoïde dont la muqueuse bronchique est le siège et qu'on a longtemps considérées comme des lésions précancéreuses. On retrouve en effet assez souvent de tels aspects aux alentours d'une tumeur envahissante. Or, HUGUENIN en 1928, avait constaté que ces métaplasies peuvent appa-

raître lors de manifestations inflammatoires, fréquentes au cours de l'évolution du processus tumoral. C'est pourquoi DELARUE en 1956 conteste légitimement le terme de précancer à ces métaplasies bronchiques épidermoïdes si souvent rencontrées, et ceci d'autant plus que cette métaplasie malpighienne semble plus fréquente au contact d'épistomes ou de cancers anaplasiques qu'au contact d'un carcinome épidermoïde (dont quelques uns évoluent sans aucune métaplasie de voisinage).

En conclusion, on pourrait penser que ces limites de l'étude cytologique des sécrétions en général et bronchiques en particulier sont des obstacles majeurs à une telle méthode de diagnostic. En fait, il n'en est rien, à la fois parce que les cas ne sont pas rares où tous les autres moyens de diagnostic font défaut ou se révèlent insuffisants et aussi parce que les études statistiques et cliniques en se multipliant ont montré son bien fondé si elle est appliquée avec rigueur, dans ses limites, par un personnel entraîné et averti. A ce titre, elle s'inscrit donc dans une série de recherches faites dans des directions différentes, qu'elle vient compléter, renforcer parfois, confirmer aussi. A son tour, elle permet quelquefois seule, d'avancer dans la recherche du diagnostic.

LES POSSIBILITES DE LA CYTOLOGIE BRONCHIQUE DANS LE CANCER PULMONAIRE

C'est bien souvent le polymorphisme du cancer broncho-pulmonaire qui rend difficile son diagnostic. On peut cependant schématiser les tableaux rencontrés selon qu'il

s'agit de tumeur bronchoscopiquement visible ou non et selon que le contexte radio-clinique est formé ou non.

Lorsqu'on se trouve en présence d'une tumeur bronchoscopiquement évidente, il n'existe guère de problème : le prélèvement est presque toujours visible, dirigé et si d'aventure il ne ramenait que des débris trop nécrosés pour être identifiables, le cyto-diagnostic de l'expectoration dans les jours suivant la biopsie apportera une confirmation anatomo-pathologique à un tableau déjà suffisamment évocateur. Il en est de même, très fréquemment si pour une raison quelconque la biopsie est jugée impossible ou dangereuse, hémoptisies, insuffisances respiratoires et est remplacée par une aspiration du matériel d'étude au contact même de la tumeur. C'est dans ces cas que l'aspiration risque même de constituer une véritable aspiration-biopsie, que la tumeur soit située dans un gros tronc bronchique, lobaire par exemple, ou dans un rameau de division segmentaire si l'aspiration courbe a été employée avec discernement et quelque traumatisme calculé.

Par contre, si aucun signe direct ou indirect de tumeur n'est retrouvé en bronchoscopie, la cytologie représente certainement un tribunal d'appel de valeur. Dirigée dans le territoire radiologiquement suspect elle permet de mettre en évidence des éléments cytologiques suffisants pour entraîner la conviction ou faire pencher la balance des présomptions en faveur du processus tumoral. Là encore l'aspiration bronchique selon la technique de DELARUE et PAILLAS doit être ef-

fectuée, mais sûrement y a-t-il lieu de savoir répéter dans les jours qui suivent les examens cytologiques de l'expectoration et au moins cinq fois.

Parfois encore, et notamment au cours de la tuberculose survenant chez un homme aux environs de cinquante ans, la cytologie bronchique - presque de routine - doit être étudiée par les mêmes moyens et il n'est pas rare qu'elle mette sur la voie d'une association.

Enfin, dans certains cas où existent seuls en bronchoscopie des signes indirects laissent redouter une compression extrinsèque maligne, le prélèvement cellulaire à ce niveau par grattage de la muqueuse bronchique peut parfois permettre des diagnostics impossibles à avancer autrement.

Ces différents faits plaident en faveur du cytodiagnostic des cancers bronchiques si l'on sait combien sont fréquents (40 p.cent) les cancers distaux de diagnostic difficile et pendant longtemps d'expression clinique minime, négligée ou nulle. D'autre part les cancers proximaux, bruyants dans leur symptomatologie sont aussi ceux qu'une médication antibiotique tend à masquer le plus facilement ou que des phénomènes inflammatoires noient dans la nécrose précoce.

GIBBON en 1953, OVERHALT en 1955 estiment que la biopsie n'est possible que dans un quart des cas de cancers pulmonaires, même en améliorant ce pourcentage il n'atteint pas encore 50 p.cent, alors que l'aspiration ou le cytodiagnostic dans les jours qui suivent permettent d'obtenir 50 p.cent de répon-

ses positives.

C'est à ces divers titres que le cytodiagnostic de l'expectoration pratiqué de façon systématique en particulier chez un homme aux alentours de la cinquantaine, fumeur de surcroît et présentant un signe quelconque d'orientation pulmonaire, réalise un dépistage orienté du cancer bronchique.

-:-

DEUXIEME PARTIE

-:-

LA TECHNIQUE DU CYTODIAGNOSTIC BRONCHIQUE PAR DIGESTION TRYPSIQUE DU MUCUS

-:-

L'étude sériée et systématique des crachats se heurte, comme l'écrivent M. BARIETY et coll. à de grandes difficultés, même en milieu hospitalier. C'est la préparation "d'innombrables lames" qui a conduit un certain nombre d'auteurs à rejeter ce procédé. Les éléments cellulaires sont "noyés dans le mucus et le pus" et la découverte des cellules suspectes est conditionnée par un travail long, fastidieux et onéreux d'équipes de "screeners".

D'autre part, l'aspiration bronchique sous contrôle endoscopique aboutit soit à la mise en évidence de fragments de tumeur (et à ce titre elle résout élégamment le problème de la biopsie impossible qu'elle remplace), soit à l'obtention de produits d'examen complexes, macroscopiquement caractérisés par des flocons blanchâtres, effilochés, parfois sanguinolents. Microscopiquement le produit ramené est constitué par un mélange de produits histiocytaires d'origine alvéolaire, de granulocytes et de nombreuses cellules épithéliales des revêtements bronchiques. Ces derniers éléments, s'ils sont normaux ne présentent pas de difficulté d'interpré-

tation, forme prismatique, allongée, noyau ovoïde central ou légèrement refoulé vers le pôle basal et surtout ciliation apicale ou calice muqueuse. Ces différents éléments constituent ce qu'on a pu appeler le "panorama cellulaire" dont la constatation serait d'une importance presque complémentaire à celle des cellules normales. Mais il arrive cependant, assez fréquemment, que ces cellules bronchiques ont une structure si modifiée par un état inflammatoire du chorion sous-jacent qu'elles posent de véritables problèmes et conduisent souvent à conclure à une classe III assez inquiétante.

Ces éléments épithéliaux ne se rencontrent pour ainsi dire jamais dans les crachats où l'on trouve des granulocytes, des histiocytes alvéolaires, parfois des hématies, des cellules pavimenteuses provenant de l'épithélium buccal ou laryngé. Tous ces éléments, facilement identifiables se distinguent nettement des cellules isolées, ou souvent groupées, qui retiennent l'attention par leur basophilie, la très nette élévation du rapport nucléo-cytoplasmique, et les anomalies nucléaires et nucléolaires. L'apport de la cytologie semble donc plus valable par cette méthode que par celle de l'aspiration.

La méthode de la digestion trypsique du mucus, appliquée à la mise en évidence des divers éléments figurés représentés dans les crachats, conduit à une concentration cellulaire qui améliore le dépistage, plus rapide et plus sûr. En effet, si on se prive peut être du panorama cellulaire de l'aspiration c'est au profit de la clarté et de la facilité de lecture (15 à 20 lames au lieu de 50).

La technique de FARBER étant apparue relativement longue et lourde, il a paru possible, au Centre Hospitalier d'Argenteuil, de recourir à une méthode s'inspirant du même principe, mais d'application simplifiée :

1°- Le crachat est recueilli et adressé immédiatement au laboratoire.

2°- On effectue le mélange suivant :

a) crachat ..... 2 ml
b) eau distillée ..... 2 ml
c) alphachymotrypsine ..... 0,005 g, laisser en contact 10 minutes, à la température du laboratoire.

3°- Centrifuger 15 minutes à 3.000 tours-minute.

4°- Décanter le liquide surnageant qui a perdu sa viscosité.

5°- Inclure le culot de centrifugation dans un sachet d'amnios préalablement fixé au formol à 10 p.cent.

6°- Fixer au mélange de Mann.

7°- Inclusion à la paraffine.

8°- Coupes étagées comprenant la totalité du volume du matériel inclus. 15 à 20 lames de 10 coupes.

9°- Colorer au Mann.

10°- Alcool, toluène, baume.

Contrairement aux conclusions de UNIKER, YOUNG et WATE qui considèrent que la digestion trypsique n'apporte aucune amélioration au dépistage et provoque une lyse cellu-

laire, cette technique nous a permis d'obtenir des résultats rapportés ici. Sans insister sur les critères d'atypies cytologiques considérés par la plupart des auteurs comme nécessaires et suffisants pour apporter sinon la certitude du moins la présomption grave d'un processus malin, il faut, par contre, souligner l'importance de la précocité du traitement, du matériel d'étude et de la centrifugation douce.

Enfin, la prescription d'aérosols quotidiens d'alphachymotrypsine pendant quelques jours avant le début des prélèvements pour examen cytologique semble intéressante et a permis une augmentation du taux des réponses positives. De la même façon, une multiplication des examens, facilement obtenue, étalée sur une semaine environ après bronchoscopie, permet de récupérer un certain nombre de réponses positives. FARBER indique que lorsqu'au moins 5 examens d'expectoration sont faits, les résultats cytologiques sont positifs dans 90 p.cent des cas, alors que le pourcentage décroît très vite si le nombre des prélèvements est moindre.

Trois observations peuvent illustrer les différentes éventualités rencontrées et dans lesquelles l'examen cytologique de l'expectoration, comparée à la biopsie (toujours faite ici) et à l'aspiration bronchique, s'est révélé déterminant ou complémentaire.

Observation n°1 - Mr.BO... né en 1899, maçon d'origine italienne présente des bronchites à répétition depuis longtemps, en rapport probable avec un empoussièrement pulmonaire.

En janvier 1960, épisode pneumopathique aigu ayant bien cédé sous l'influence de la Terramycine. 1er mars 1960 : vient consulter pour la première fois dans le service pour hémoptysie.

A l'examen, état général passable, consommation de tabac : 30 cigarettes par jour révélée par l'interrogatoire. V.S. 80, 118, 125 cm. Hyperleucocytose à 11.200 blancs, polynucléose à 69 p.cent. Par ailleurs, examen somatique négatif, à l'exception d'un discret hippocratisme digital. Radios et tomographies : opacité hilaire et sus-hilaire droite en feu de paille et faisant suspecter une tumeur bronchique. Bronchoscopie 2 mars 1960 (Dr. ACCARD) montrant une irrégularité de la face interne de la bronche souche droite, se prolongeant jusqu'à la lobaire supérieure droite. A l'intérieur de celle-ci on peut décrire une formation irrégulière sur le bord supérieur de la bronche et atteignant les orifices de subdivision. Biopsie ramenant quelques copeaux bronchiques et révélant à l'anatomo-pathologie : de très petits lambeaux d'un épithélium bronchique de structure normale et de nombreuses cellules épithéliales dissociées provenant de ce même épithélium. Prélèvement de l'expectoration dans les jours suivant la bronchoscopie : cellules irrégulières à cytoplasme fortement basophile, à noyau volumineux, hyperchromatique. Classe IV (Dr. ISIDOR).

L'évolution, malgré une cobaltothérapie se fera vers la mort qui survient dans le courant du mois d'août 1960.

o

Observation n°2 : Mr. BA... né en 1893, contrôleur sur métaux.
1948 : intervention pour ulcus du bulbe duodénal. Depuis juillet 1959 : apparition d'un syndrome radio-clinique de la base droite avec épisode hémoptoïque. Une première bronchoscopie et une biopsie bronchique faites à cette époque dans un autre service n'entraînent aucune sanction pratique. On se résoud à traiter Mr.B.. par antibacillaires. Echec de ce traitement, récidive des hémoptysies et finalement, le malade vient consulter pour la première fois dans le service en janvier 1960.

Etat général médiocre. Température à 38°5, signes fonctionnels variés avec crachats hémoptoïques. V.S. 124, 132 et 140 mm. Hyperleucocytose à 20.000 G.B. Bacilloscopies négatives. Radios et tomographies : opacité intéressant la totalité du lobe inférieur droit et du lobe moyen. Bronchoscopie le 20.1.61 (Dr. ACCARD) révèle l'existence d'un bourgeon muriforme dans les bronches terminales droites et immobilité des autres bronches, en particulier du segment intermédiaire. Biopsie prudente et cependant très hémorragique : épithélioma tubuliforme d'origine bronchique. Les 3.2.60, 9.3.60 et 29.3.60, étude cytologique du produit d'expectoration : Classe IV à deux reprises. Par la suite, évolution avec métastases ganglionnaires axillaires et apparition de tumeur pariétale dans la région épigastrique. Malgré les traitements chimiothérapiques et radiothérapiques (ce dernier abandonné très rapidement en raison des risques hémoptoïques), évolution vers la cachexie et la mort survient en septembre 1960.

o

Observation n°3 - Mr. BI.. né en 1891, infirme de guerre, sans profession (surdité). 1946 : tuberculose pulmonaire droite traitée par cure sanatoriale et phrénisectomie. Par la suite, évolution décevante émaillée de rechutes malgré les traitements antibiotiques assez correctement poursuivis. Septembre 1961 : adressé pour la première fois dans le service pour douleurs thoraciques basses et bacilloscopies positives.

Etat général assez conservé. Pas de température. V.S. 72, 108, 129 mm. Bacilloscopies positives à plusieurs reprises. Hyperleucocytose modérée. A l'examen : point douloureux précis au niveau de la 6e côte droite, retrouvée à la palpation de la région dorsale. Pas de ganglions.

Par ailleurs, Babinski gauche. Examen neurologique négatif sur les autres plans et ne permettant pas de conclusion formelle. Radios et tomographies montrant sur les incidences de face une image superposables aux précédentes avec phrénisectomie et déviation du médiastin vers la droite. On est frappé cependant par un aspect de lyse costale au niveau de l'arc postérieur de la 6e côte et à un degré moindre, de la 5e et de la 7e côtes. De profil, outre les lésions tuberculeuses déjà connues, on peut décrire une grosse opacité dans la gouttière latéro-vertébrale, polycontournée et qui semble responsable des anomalies costales.

Le 8.9.1961, Bronchoscopie (Dr. ACCARD). Toutes bronches droites normales, à peine inflammatoires, sauf au niveau du segment intermédiaire où il existe une réaction hémorragique discrète. Pas de biopsie. L'aspi-

ration bronchique révèle des cellules de Classe III. Par contre, l'expectoration prélevée le 13.10.61, le 5e jour après la bronchoscopie révèle des cellules de classe IV. Une biopsie pariétale au Trocard d'Abrahams le 13.10.61 montre qu'il s'agit d'un épithélioma épidermoïde bronchique primitif. (Dr. ISIDOR).

Evolution progressive avec cachexie et extension de la tumeur qui lyse de plus en plus le gril costal. Décès dans le service le 5.2.1962.

-:-

TROISIEME PARTIE

-:-

L'étude clinique sur laquelle s'appuie ce travail est basée sur une expérimentation faite systématiquement de mars 1958 à mars 1965. A l'origine elle est représentée par 1.666 malades "tout venant" ayant donné lieu à bronchoscopie. Il nous a semblé, en effet, important de ne retenir que les malades ayant été l'objet d'une endoscopie, même si les résultats de la recherche cytologique ne concernent que l'expectoration simple et non l'aspiration bronchique de principe. Ces 1.666 malades sont représentés par 1.186 hommes et 480 femmes. 301 malades ont eu une bronchoscopie sur signes de suspicion ou de présomption de tumeur broncho-pulmonaire, ce qui représente 18 p.cent du total ou 24,5 p.cent du nombre des bronchoscopies faites chez les hommes. Enfin sur ces 301 malades, 152, soit 50 p.cent environ ont fait la preuve de l'affection maligne de façon certaine. Cette preuve est représentée soit par les méthodes anatomo-pathologiques habituelles, soit par thoracotomie exploratrice suivie ou non d'exérèse, soit enfin par l'évolution clinique (métastases, apparition de signes radiologiques nouveaux, décès) et les constatations anatomiques post-mortem.

On remarquera que 9 femmes seulement ont pu être retenues dans cette série et pour

lesquelles il s'agissait toujours de cancer secondaire.

Parmi ces 152 malades, 85 (56 p.cent) ont présenté des résultats positifs lors de la recherche des cellules anormales dans l'expectoration (ou quelquefois dans l'aspiration bronchique de principe) dont 63 (42 p. cent) pour lesquels ni la biopsie à la pince, ni l'aspiration n'avait été possible ou démonstrative.

A l'inverse, 60 des 152 malades, soit 40 p.cent, ont eu une biopsie bronchique, à la pince ou à l'aspiration, concluante. Pour 36 d'entre eux la cytologie dans l'expectoration n'avait pas été démonstrative.

C'est donc dire que sur 152 malades porteurs de tumeur broncho-pulmonaire confirmée, il a été possible d'en faire une preuve anatomopathologique dans 99 cas (66 p.cent du total) du vivant du malade ou avant l'intervention.

Quelques remarques nous semblent devoir être faites sur le plan de l'étude clinique:

- Dans cette série, un malade sur quatre environ est présumé porteur de cancer broncho-pulmonaire si l'on ne retient que les hommes, un malade sur six environ si l'on envisage la totalité de la série. D'autre part, la présomption ou la suspicion est facilement portée, quelquefois même, elle devient une suspicion de principe, par exemple lorsqu'on est en présence d'un signe clinique isolé telle une hémoptysie chez un homme aux environs de la cinquantaine. Ceci expli-

que le nombre un peu décevant de cas suspects où la preuve a pu être faite de la malignité (un sur deux).

- Parmi les 149 malades présumés porteurs de tumeur maligne et non prouvés, il nous est apparu, pour différentes raisons (caractère géographique très localisé, facilité de l'enquête médico-sociale), qu'il était extrêmement peu vraisemblable que certaines tumeurs aient échappé à l'examen, le critère évolutif ayant toujours été vérifié. Seuls des cancers à marche très lente, assez rares, pourraient actuellement nous apporter maintenant un démenti.

- Les indications de la recherche cytologique dans l'expectoration nous semblent devoir être extensives et en particulier dans les cas suivants : suspicion de principe, tumeur périphérique sans signes endoscopiques ou sans accessibilité lors de l'endoscopie, cas où la biopsie d'un bourgeon ou d'une formation visible bronchoscopiquement s'avère dangereuse en particulier s'il existe une insuffisance respiratoire ou un caractère hémorragique trop important.

Les cancers proximaux ont plus souvent donné lieu à des résultats positifs que les cancers distaux, mais non dans une proportion beaucoup plus grande.

CYTOLOGIE DES PRODUITS D'EXPECTORATION

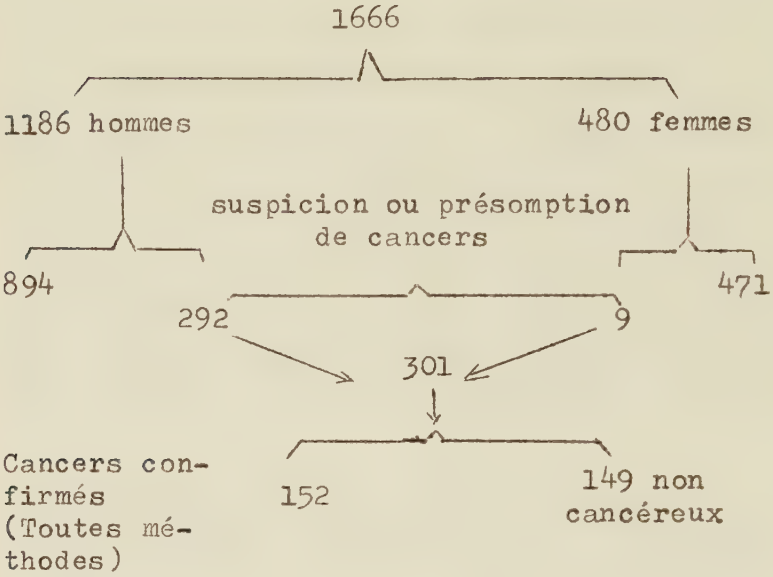

Figure I - Nombre de malades ayant eu une ou plusieurs bronchoscopies

Cytologie : 85 résultats positifs dont 63 avec biopsie à la pince ou à l'aspiration négative ou non pratiqués
36 résultats négatifs - 31 non pratiqués.

Biopsie à la pince ou à l'aspiration bronchique : 60 résultats positifs dont 36 avec cytologie dans l'expectoration non démonstrative - 43 résultats négatifs - 49 non pratiqués.

Total de 99 cas de tumeurs prouvées par anatomie pathologique (toutes méthodes) avant intervention ou en début d'évolution.

-:-

CONCLUSIONS

-:-

1°- Afin d'éviter tout malentendu sur l'intérêt de l'étude cytologique des sécrétions dans le cancer bronchique, il est important de préciser la place exacte et les acquisitions qu'on peut en attendre dans le cadre de la carcinologie générale.

C'est ainsi qu'à la notion d'une progression stéréotypée du processus malin, s'est substituée celle de stades biologique, morphologique, pré-clinique et clinique, qui remet en cause la valeur que revêt la constatation de cellules anormales dans une sécrétion de surface.

Cette constatation rapproche du processus initial mais n'implique pas nécessairement l'existence ou la survenue d'une tumeur dont l'évolution clinique sera maligne. Par contre, la constatation de cellules anormales a acquis une valeur de présomption importante si cliniquement il existe des raisons suffisantes pour avancer un tel diagnostic de malignité.

L'évolution des techniques de prélèvement, de préparation et d'interprétation a été déterminante dans l'établissement du cytodiagnostic dont les débuts ont été difficiles. A cet égard sous l'impulsion de DELARUE

et collaborateurs en France, la rigueur technique et la minutie sont devenues des bases fondamentales de tout cytodiagnostic dont la bronchoaspiration représente en certains cas le meilleur exemple. Parallèlement, une nouvelle méthode d'examen de l'expectoration permettant d'isoler les cellules anormales par digestion trypsique du mucus d'accompagnement a été mise au point par FARBER, notamment, et les résultats d'une technique similaire mais simplifiée sont exposés dans ce travail. Si la réussite de cette méthode se fait au détriment du panorama cellulaire, elle implique par contre certains avantages comme la répétition des examens, la diminution du nombre de lames examinées au profit de la conservation d'une excellente morphologie cellulaire.

La valeur du cytodiagnostic ne saurait toutefois aller jusqu'à l'effacement de certains inconvénients inhérents à la méthode (en particulier l'impossibilité d'un diagnostic de variété tumorale) ni jusqu'à en faire une méthode exclusive. Mais son caractère complémentaire apporte un appoint non négligeable et quelquefois déterminant, en particulier dans les cas où toutes les autres méthodes de diagnostic ont fait faillite.

2°- Les indications doivent être extensives et peuvent être facilement réalisée avec un peu d'entraînement.

3°- Les résultats obtenus par le cytodiagnostic par la méthode FARBER simplifiée sont encourageants et portent sur 1666 bronchoscopies tout venant dont 152 faites pour suspicion de principe ou présomption sur signes cliniques de cancers bronchiques. La va-

leur comparée de cette méthode par rapport aux autres moyens de cytodiagnostic est en sa faveur ; ceci d'autant plus qu'elle a pour objet des tumeurs qui ont été confirmées d'une manière ou d'une autre alors qu'il y a très peu de chances, dans cette série, qu'un nombre sensible de cancers broncho-pulmonaires ait échappé à l'analyse.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : DELARUE

Vu :
Le Doyen :
Signé : G. CORDIER

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

-:-

BARIETY, LESOBRE et OURY
L'aspiration bronchique dans le diagnostic des affections cancéreuses des bronches et du poumon.

DELARUE, PAILLAS
Valeur de l'étude des sécrétions bronchiques pour le diagnostic des cancers des bronches.

DELARUE, PAILLAS, Mlle M. LEVY et R. GIACOBI
Le diagnostic histologique des cancers bronchiques par l'examen des sécrétions prélevées sous bronchoscopie.

FARBER
Diagnostic médical et cytologique du cancer bronchogénique.

FARBER, GATH, BENIOFF, ESFEN
Diagnostic précoce du cancer primitif du poumon par des méthodes cytologiques.

-:-

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

-:-